

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen



10/018082

PCT/ SE 00 / 0 1 3 7 6

SE00/1376

REC'D 04 SEP 2000

WIPO

PCT

4
**Intyg
Certificate**

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande CellaVision AB, Lund SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9902641-1
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999-07-09
Date of filing

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Stockholm, 2000-08-14

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Anita Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee

MIKROSKOPTekniskt område

Föreliggande ansökan avser ett mikroskop med ett bildbehandlingssystem och ett förfarande för ett sådant.

Teknikens ståndpunkt

- 5 Mikroskop är ofta försedda med en kamera för registrering av digitala bilder. Den digitala bilden kan sedan behandlas på ett antal olika sätt. Exempelvis studeras biologiska preparat med mikroskop försedda med bildbehandlingssystem. Bildbehandlingssystemet kan då
- 10 användas för igenkänning av en viss sorts organismer eller celler för att automatiskt kunna bestämma förekomsten av organismen eller cellen i provet.

- Emellertid är det ibland svårt att erhålla en tillräckligt skarp bild för att enkelt kunna utföra en auto-
- 15 matisk igenkänning och bestämning av ett speciellt slags organismer. Detta gäller speciellt för små organismer eller celler.

- För att enklare kunna utföra automatisk igenkänning är det möjligt att använda digitala filter för att för-
- 20 bättra kontrasten i bilden och därigenom göra det lättare för bildbehandlingssystemet att automatiskt känna igen cellerna eller organismerna.

- En standardmetod för att förbättra kontrasten i en bild är den så kallade High-Boostmetoden, varvid bilden
- 25 multipliceras med en faktor varefter en lågpasfiltrerad bild subtraheras från resultatet av multiplikationen.

- I det amerikanska patentet 5,696,850 beskrivs ett förfarande och ett system som använder en algoritm för att öka skärpan i reproducerade bilder, varvid systemet
- 30 har en digital kamera och en reproduktionsanordning. Enligt förfarandet bestäms kamerans och reproduktionsanordningens överföringsfunktioner genom att man mäter dem noggrant. Mätningen kräver dock avancerad och dyr

apparatur och görs i en ledd åt gången eftersom det är besvärligt att göra en tvådimensionell mätning av överföringsfunktionen. Dessutom måste mätningen av den optiska överföringsfunktionen göras varje gång något har förändrats i det optiska systemet. Därefter används den inversa Fourier-transformen av de båda kombinerade överföringsfunktionerna för att beräkna ett en-dimensionellt filter. Filtret används för att filtrera en registrerad bild genom att först applicera filtret i en ledd och därefter i en ledd som är vinkelrät mot den första.

Emellertid erhålls inte tillräckligt bra resultat med de kända teknikerna. Det är inte heller möjligt att mäta överföringsfunktionen för ett mikroskop lika noga som för en kamera.

Ett annat problem med förfarandet och anordningen enligt det amerikanska patentet är att bruset vid höga frekvenser kommer att förstärkas okontrollerat om överföringsfunktionens värde är litet för höga frekvenser. Dessutom erhåller man inte ett fullgott resultat med två en-dimensionella filter applicerade efter varandra.

Sålunda finns det ett behov av ett förfarande och ett mikroskop med ett bildbehandlingssystem som ökar skärpan i en bild samtidigt som bruset begränsas.

Sammanfattning av uppfinningen

Ett ändamål med föreliggande ansökan är att åstadkomma ett mikroskop, vilket ökar skärpan samtidigt som bruset begränsas i en bild tagen med mikroskopet.

Ett ytterligare ändamål med föreliggande ansökan är att tillhandahålla ett förfarande för upptagning och behandling av digitala bilder för att erhålla skarpa bilder.

Dessa ändamål uppfylls med ett mikroskop och ett förfarande för ett sådant enligt de vidhängande patentkraven.

Ett mikroskop med bildbehandlingssystem enligt uppfinningen innefattar en objekthållare, optik som i ett bildplan skapar en bild av ett objekt placerat i objekt-

hållaren, och en digital bildsensor, vilken har ett antal sensorelement, för registrering av bilden. Ett mikroskop enligt uppfinningen utmärkes av att bildsensorn och bildplanet är anordnade så att sensorelementens spatialfrekvens är högre än den maximala spatialfrekvensen i bilden. Mikroskopet innefattar vidare åtminstone ett beräkningsorgan kopplat till bildsensorn, varvid ett första beräkningsorgan är anordnat att tillhandahålla en två-dimensionell filterfunktion, vilken väsentligen har ett första värde vid spatialfrekvensen noll, ett värde större än noll vid en spatialfrekvens över bildens maximala spatialfrekvens och ett toppvärde mellan spatialfrekvensen noll och spatialfrekvensen för det andra värdet, att beräkna ett digitalt filter som motsvarar en två-dimensionell invers transform av filterfunktionen, och att filtrera en registrerad bild med det digitala filtret.

Filterfunktionen avtar mot noll för spatialfrekvenser över toppvärdets spatialfrekvens.

Det första värdet är företrädesvis ett eftersom ingen dämpning vanligtvis förekommer vid spatialfrekvensen noll. Det är emellertid möjligt att ha en förstärkning även vid spatialfrekvensen noll i bilden.

Sensorelementens spatialfrekvens definieras som inversen av det dubbla avståndet mellan två närliggande sensorelement.

Företrädesvis är mikroskopet anordnat att beräkna ett digitalt filter då en användare initierar en sådan beräkning. Alternativt är mikroskopet anordnat att beräkna ett digitalt filter varje gång en ny bild registreras med bildsensorn, vilket emellertid inte ger några större fördelar.

Genom att man använder ett tvådimensionellt filter är det möjligt att erhålla ett rotationssymmetriskt resultat. Genom att sensorelementens spatialfrekvens är högre än den maximala spatialfrekvensen i bilden är det möjligt att använda ett digitalt filter vilket motsvarar

en filterfunktion som har ett värde skilt från noll vid frekvenser över bildens maximala spatialfrekvens. Användning av ett sådant digitalt filter leder till brusreduktion i bilden.

- 5 Filterfunktionen utgörs enligt en alternativ utföringsform av en faltning av två endimensionella filterfunktioner. Det digitala filtret blir då emellertid inte rotationssymmetriskt.

10 Bildsensorn är med fördel en halvledarsensor i form av exempelvis en CMOS-sensor eller en CCD (charge coupled device) som är uppbyggd av ett antal sensorelement fördelade på lika inbördes avstånd. Sensorelementens spatialfrekvens är inversen av avståndet mellan två närliggande sensorelement.

- 15 Bildsensorn kan emellertid vara någon annan sorts bildsensor som exempelvis en vidicon. Det väsentliga för uppfinningen är att bildsensorn har en bättre upplösning än bildens högsta spatialfrekvens.

20 Företrädesvis har sensorelementen en spatialfrekvens som är åtminstone 1,5 gånger, med fördel åtminstone 2 gånger högre, än den högsta spatialfrekvensen i bilden.

25 Enligt en föredragen utföringsform av föreliggande uppfinning innefattar mikroskopet även ett inmatningsorgan för inmatning av värden som ger information om filterfunktionen.

30 Företrädesvis är mikroskopet anordnat att göra en uppskattning av gränsfrekvensen för optiken genom registrering av en bild med bildsensorn. Den registrerade bilden Fouriertransformeras så att en bild i frekvensplanet erhålls. Det första beräkningsorganet beräknar utgående från den Fouriertransformerade bilden en gränsfrekvens. Den integrerade signalen upp till gränsfrekvensen utgör huvuddelen av den totala ljusenergin i bilden och med fördel åtminstone 90%, företrädesvis minst 95%,
35 av den totala ljusenergin i den transformerade bilden. Den på det beskrivna sättet uppmätta gränsfrekvensen är inte densamma som den högsta frekvens det optiska syste-

met släpper igenom, men är en användbar uppskattning av den.

Gränsfrekvensen används vid beräkningen av läget för filterfunktionens toppvärde. Det är fördelaktigt att låta
5 toppvärdets läge bero även på de via inmatningsorganet inmatade värdena för filterfunktionens utseende.

Om mikroskopet är anordnat att uppskatta gränsfrekvensen görs uppskattningen företrädesvis då en användare initierar en sådan uppskattning, men alternativt görs uppskattningen varje gång en ny bild registreras.
10

Filterfunktionen är med fördel strängt växande fram till gränsfrekvensen och därefter strängt avtagande så att filterfunktionen fram till gränsfrekvensen så långt
15 som möjligt överensstämmer med inversen av en verklig överföringsfunktion. En verklig överföringsfunktion är i allmänhet strängt avtagande fram till den högsta frekvens det optiska systemet släpper igenom.

Det är möjligt att inom ramen för uppfinningen ha en
20 filterfunktion som varken är strängt växande fram till gränsfrekvensen eller strängt avtagande efter gränsfrekvensen.

Det är fördelaktigt att låta filterfunktionen vara kontinuerligt deriverbar eftersom detta möjliggör ett
25 digitalt filter med mindre spatiell utsträckning och därmed en snabbare filtrering.

Ovanstående särdrag kan givetvis kombineras i samma utföringsform.

För att ytterligare belysa uppfinningen kommer i det
30 följande detaljerade utföringsformer av uppfinningen att beskrivas, utan att emellertid uppfinningen skall anses begränsad härtill.

Kort ritningsbeskrivning

Figur 1 visar en schematisk bild av ett mikroskop i
35 enlighet med en utföringsform av föreliggande uppfinning.

Figur 2 visar ett blockschema över funktionen hos ett mikroskop enligt uppfinningen.

Figur 3 visar filterfunktionen som funktion av frekvensen i ett mikroskop enligt föreliggande uppfinning.

Figur 4 visar ett digitalt filter enligt föreliggande uppfinning.

Detaljerad beskrivning av uppfinningen

Fig 1 visar en schematisk bild av ett mikroskop i enlighet med föreliggande uppfinning. Mikroskopet har en ljuskälla 1, som belyser ett objekt 2, placerat på en objekthållare 3. Ljus från objektet samlas in med ett mikroskopobjektiv 4. En digital bildsensor 5 är anordnad på ett avstånd från mikroskopobjektivet 4. Den digitala bildsensorn är enligt denna föredragna utföringsform en CCD. CCD:n 5, mikroskopobjektivet 4 och objektet 2 är anordnade på inbördes avstånd så att mikroskopobjektivets bildplan sammanfaller med bildsensorns 5 yta. CCD:n är uppbyggd med ett stort antal sensorelement 6, vilka har ett inbördes avstånd d. Varje bildelement motsvarar en punkt i en digital bild. Bildsensorn 5 är kopplad till ett bildbehandlingsorgan 7, vilket i sin tur är kopplat till en display 8 och ett inmatningsorgan i form av ett tangentbord 9. I bildbehandlingsorganet finns anordnat ett första beräkningsorgan 24 och ett andra beräkningsorgan 25. Mellan mikroskopobjektivet 4 och CCD:n 5 finns linser 10 som används för att överföra bilden till CCD:n 5. Det optiska systemet bestående av mikroskopobjektivet 4 och optiken 10 har en sammanlagd överföringsfunktion som beskriver hur olika spatialfrekvenser i objektet 2 överförs till bildplanet. Beroende på utformningen hos objektivet 4 och linserna 10 överförs olika höga spatialfrekvenser från objektet 2. Den maximala spatialfrekvens som överförs från objektet 2 till CCD:n 5 definieras vanligen som det optiska systemets upplösning. Således kommer endast strukturer som motsvarar en viss minsta storlek hos objektet att kunna urskiljas i bilden. Emellertid kan bildens storlek varieras genom att variera den inbördes placeringen av CCD:n 5, mikroskopobjektivet 4

och objektet 2. Sensorelementens spatialfrekvens definieras som inversen av deras dubbla inbördes avstånd $2d$. Enligt uppfinningen anordnas objektet 2, mikroskopobjektivet 4, linserna 10 och CCD:n 5 så att sensorelementens spatialfrekvens är större än bildens maximala spatialfrekvens. Sensorelementens spatialfrekvens är företrädesvis 1,5 gånger större än bildens maximala spatialfrekvens och med fördel åtminstone två gånger större än bildens maximala spatialfrekvens för att

10 erhålla brusreducering.

Då ett objekt 2 placeras på objekthållaren 3 kommer en bild att registreras av bildsensorn 5. Den registrerade bilden kopplas vidare till bildbehandlingsorganet 7, vilket behandlar bilden innan den visas på displayen 8.

15 Bildbehandlingen i bildbehandlingsorganet 7 påverkas av parametrar som matas in via tangentbordet 9.

I fig 2 visas ett blockschema över funktionen hos bildbehandlingsorganet 7. Den registrerade bilden från CCD:n 5 matas in överst i figuren till block 12 och

20 nederst i figuren till block 13. I block 13 görs en uppdelning i bildens färgkomponenter varefter den uppdelade bilden skickas vidare till block 14 för filtrering med ett digitalt filter. I block 12 bestäms en gränsfrekvens (ω_0) genom att den registrerade bilden transformeras, varefter ω_0 beräknas som den frekvens under vilken 95% av den integrerade signalen i den transformerade bilden finns. Beräkningen av ω_0 kan göras varje gång en ny bild tages eller då en användare av mikroskopet initierar en bestämning av ω_0 .

30 Enligt den föredragna utföringsformen beräknas ett digitalt filter då en användare initierar en sådan beräkning via tangentbordet 9.

I fig 3 visas en filterfunktion som funktion av frekvensen vilken beskriver en förstärkning som funktion av frekvensen.

35

I block 15 hämtas parametrar för filtrets överföringsfunktion in från tangentbordet eller från ett

minne 23 i bildbehandlingsorganet. Exempel på de parametrar som kan hämtas in från tangentbordet 9 vid block 15 är filtrets förstärkning vid gränsfrekvensen, gränsfrekvensens läge och filterfunktionens utseende över respektive under gränsfrekvensen. I block 16 bestäms filtrets överföringsfunktion 17 utgående från parametrarna som hämtas in i block 15. Filterfunktionen 17 bestäms enligt:

$$H_f(\omega) = \begin{cases} e^{(\omega/\omega_0)^2 \alpha}, & \omega \leq \omega_0, \\ e^{\alpha \left(\frac{\omega_1^2 + \omega_0^2}{\omega_1^2 + \omega^2} \right) \gamma}, & \omega \geq \omega_0, \end{cases}$$

där α , γ och ω_1 är parametrar som användaren kan modifiera vid inmatningsorganet 9. Parametern ω_0 kan antingen definieras av användaren eller bestämmas automatiskt av systemet och betecknar gränsfrekvensen. Förstärkningen vid gränsfrekvensen bestäms av α . γ och ω_1 bestämmer hur snabbt filtret klingar av vid höga frekvenser.

Således är filterfunktionen tvådimensionell och beroende på beloppet av frekvensen ω men oberoende av någon vinkelparameter, varvid en cirkulärsymmetrisk funktion erhålls.

Filterfunktionen kan dock ha något annat utseende och kan exempelvis beskrivas av ett polynom upp till gränsvärdet och ett annat polynom över gränsvärdet. Filterfunktionen 17 har väsentligen värdet 1 för frekvensen noll och ett toppvärde vid gränsfrekvensen (ω_0). Efter gränsfrekvensen ω_0 är funktionen avtagande. Filterfunktionen har dock ett värde skilt från noll över en frekvens som överstiger den maximala spatialfrekvensen i bilden. Gränsfrekvensen överensstämmer huvudsakligen med den maximala spatialfrekvensen i bilden. Åter med hänvisning till fig 2 görs i block 18 en två-dimensionell invers transform av filterfunktionen som beräknades i block 16. Den inverstransformerade filterfunktionen digitaliseras och skärs av till en lämplig storlek för att utgöra

ett digitalt filter för den registrerade bilden. I block 14 filtreras den färguppdelade bilden tvådimensionellt med det digitala filtret. Därefter görs en frivillig grånivåtransformation i block 19 varefter färgerna i
5 bilden åter sätts samman i block 20. Grånivåtransformationen görs om det finns risk för att grånivåerna har hamnat utanför tillåtna värden vid filtreringen. Efter bildbehandlingen visas bilden på displayen 8 eller lagras i ett lagringsorgan 26.

10 I fig 4 visas ett exempel på ett digitalt filter 22 som används i block 14. Såsom framgår av fig 4 är filtret cirkulärsymmetriskt runt toppen 21. Då bilden filtreras i block 14 multipliceras värdet i en bildpunkt med ett värde som motsvarar filtret i punkten 21 och adderas till
15 resultatet från multiplikationerna mellan de närliggande bildpunkterna och motsvarande värde i filtret.

En fackman inom området inser att uppfinningen ej är begränsad till den här visade utföringsformen utan att många modifieringar är möjliga inom ramen för uppfinning-
20 en. Exempelvis kan block 12 i fig 2 uteslutas och filterfunktionen bestämmas helt med parametrar som matas in via tangentbordet 9 i fig 1. En fackman inser också att block 13 och 20 kan uteslutas om bilden inte är en färgbild.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

PATENTKRAV

1. Mikroskop innefattande
en objekthållare (3),
5 optik som i ett bildplan skapar en bild av ett
objekt (2) som är placerat i objekthållaren,
en digital bildsensor (5), vilken har ett antal
sensorelement (6), för registrering av bilden, k ä n -
n e t e c k n a t av att bildsensorn och bildplanet är
10 så anordnade att sensorelementens (6) spatialfrekvens är
högre än den maximala spatialfrekvensen i bilden, varvid
mikroskopet vidare innefattar åtminstone ett första
beräkningsorgan (24) vilket är kopplat till bildsensorn
(5) och vilket är anordnat
15 att tillhandahålla en två-dimensionell filterfunk-
tion, vilken väsentligen har ett första värde vid
spatialfrekvensen noll, ett andra värde vilket är skilt
från noll vid en spatialfrekvens över bildens maximala
spatialfrekvens och ett toppvärde mellan spatialfrek-
20 vensen noll och spatialfrekvensen för det andra värdet,
att beräkna ett digitalt filter som motsvarar en
två-dimensionell invers Fouriertransform av filterfunk-
tionen, och
att filtrera en registrerad bild med det digitala
25 filtret.
2. Mikroskop enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av att det även innefattar ett inmat-
ningsorgan (9) kopplat till beräkningsorganet för
inmatning av värden som ger information om åtminstone
30 något av filterfunktionens toppvärde, toppvärdets
spatialfrekvens, filterfunktionen för spatialfrekvenser
under toppvärdets spatialfrekvens, eller filterfunktionen
för spatialfrekvenser över toppvärdets spatialfrekvens,
varvid inmatningsorganet är kopplat till beräknings-
35 organet och de inmatade värdena används av beräknings-
organet för tillhandahållande av filterfunktionen.

3. Mikroskop enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t av att det även innefattar ett andra
beräkningsorgan (25), vilket är kopplat till bildsensorn
och det första beräkningsorganet, och vilket är anordnat
5 att Fouriertransformera den registrerade bilden,
att bestämma en gränsfrekvens under vilken huvud-
delen av ljusenergin i den transformerade bilden finns,
och
att förse det första beräkningsorganet med gräns-
10 frekvensen som ett värde på toppvärdets läge.
4. Mikroskop enligt patentkrav 3, k ä n n e -
t e c k n a t av att gränsfrekvensen bestäms som den
frekvens under vilken åtminstone 90% av energin i bilden
finns.
- 15 5. Mikroskop enligt patentkrav 1, 2 eller 3, k ä n -
n e t e c k n a t av att sensorelementens spatial-
frekvens är åtminstone 1,5 gånger högre, och företrädes-
vis åtminstone 2 gånger högre, än den maximala spatial-
frekvensen i bilden.
- 20 6. Mikroskop enligt patentkrav 3 eller 4, k ä n -
n e t e c k n a t av att sensorelementens spatial-
frekvens är åtminstone 1,5 gånger högre, och företrädes-
vis åtminstone 2 gånger högre, än gränsfrekvensen.
7. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
25 k ä n n e t e c k n a t av att filterfunktionen (17) är
kontinuerlig och strängt växande från nollfrekvens till
toppvärdets läge och strängt avtagande mot noll för
ökande frekvenser från toppvärdets läge.
8. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
30 k ä n n e t e c k n a t av att filterfunktionen utgörs
av en faltning av två en-dimensionella filterfunktioner.
9. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t av att den filtrerade bilden
lagras i ett lagringsorgan (26).
- 35 10. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t av att det även innefattar en
display (8) på vilken den filtrerade bilden visas.

11. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t av att det första beräknings-
organet är anordnat

5 att dela upp den registrerade bilden i färgkomponen-
ter, och

att tillhandhålla ett digitalt filter för var och en
av färgkomponenterna.

12. Mikroskop enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t av att det första värdet väsent-
10 ligen är ett.

13. Förfarande för ett mikroskop, k ä n n e -
t e c k n a t av stegen

15 att anordna en bildsensor (5) som har ett flertal
sensorelement (6), optik (4, 10) och ett objekt (2) på
inbördes avstånd så att en bild av objektet skapas på
bildsensorn (5), varvid sensorelementens (6) spatial-
frekvens är högre än den maximala spatialfrekvensen i
bilden,

20 att registrera bilden med bildsensorn (5),
att tillhandahålla en två-dimensionell filter-
funktion, vilken väsentligen har ett första värde vid
spatialfrekvensen noll, ett andra värde skilt från noll
vid en spatialfrekvens som är högre än bildens maximala
spatialfrekvens och ett toppvärde mellan spatialfrek-
25 vensen noll och spatialfrekvensen för det andra värdet,
att beräkna ett digitalt filter som motsvarar en
två-dimensionell invers Fouriertransform av filterfunk-
tionen, och

30 att filtrera den registrerade bilden med det digi-
tala filtret.

SAMMANDRAG

Ett mikroskop innefattar en objekthållare (3),
optik som i ett bildplan skapar en bild av ett objekt (2)
5 som är placerat i objekthållaren, en digital bildsensor
(5), vilken har ett antal sensorelement (6), för
registrering av bilden. Bildsensorn och bildplanet är
anordnade så att sensorelementens (6) spatialfrekvens är
högre än den maximala spatialfrekvensen i bilden. Mikro-
10 skopet innefattar vidare åtminstone ett första beräk-
ningsorgan (24) vilket är kopplat till bildsensorn (5)
och vilket är anordnat att tillhandahålla en två-dimen-
sionell filterfunktion, vilken väsentligen har värdet ett
vid spatialfrekvensen noll, ett värde större än noll vid
15 en spatialfrekvens över bildens maximala spatialfrekvens
och ett toppvärde mellan nämnda frekvenser, att beräkna
ett digitalt filter som motsvarar en två-dimensionell
invers Fouriertransform av filterfunktionen, och att
filtrera en registrerad bild med det digitala filtret.

20

25

30 Publ.bild = Fig 1

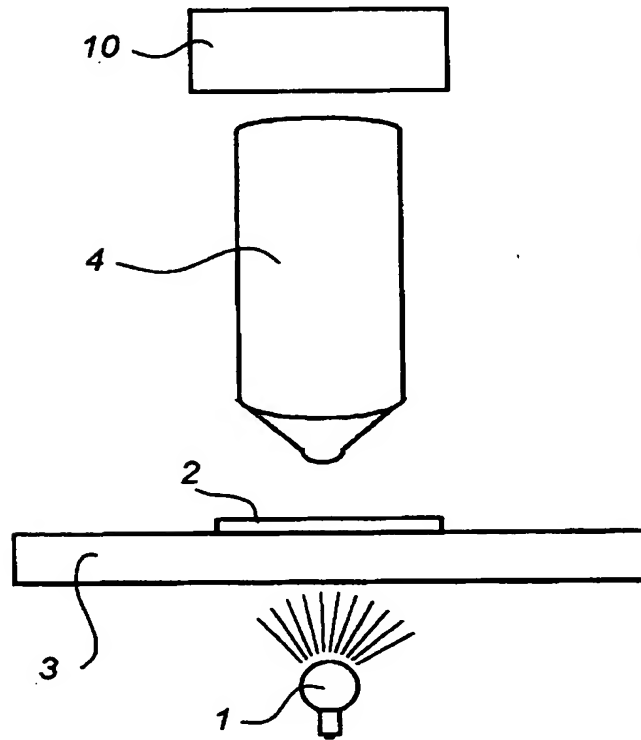
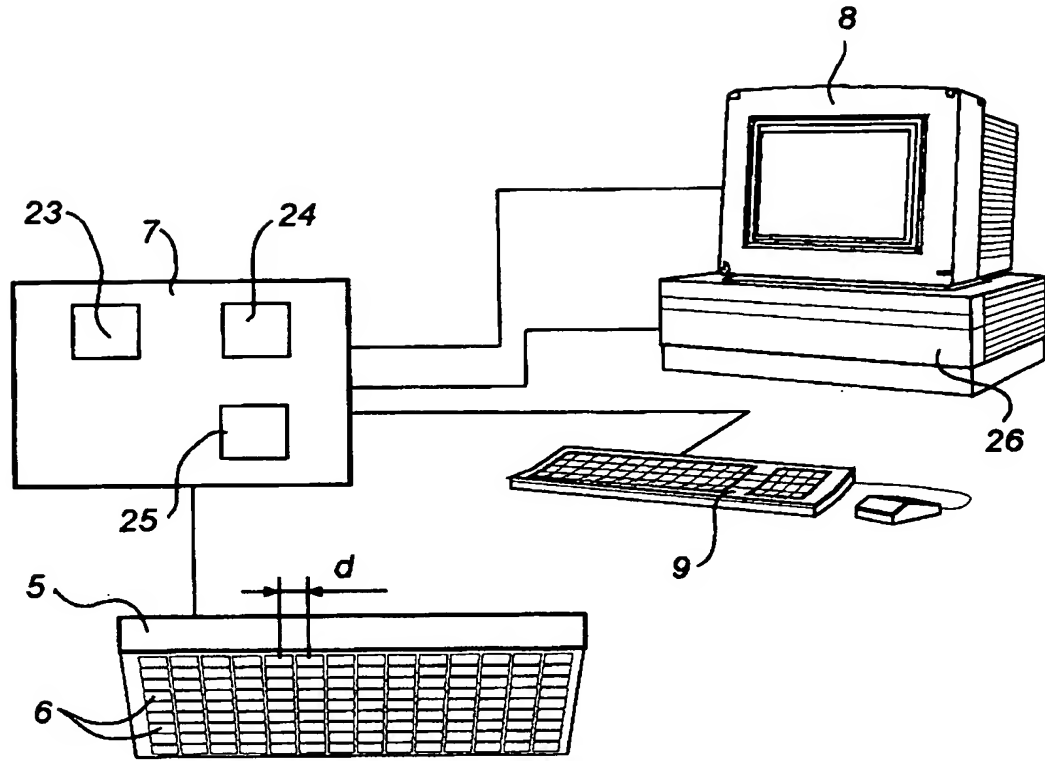


Fig. 1

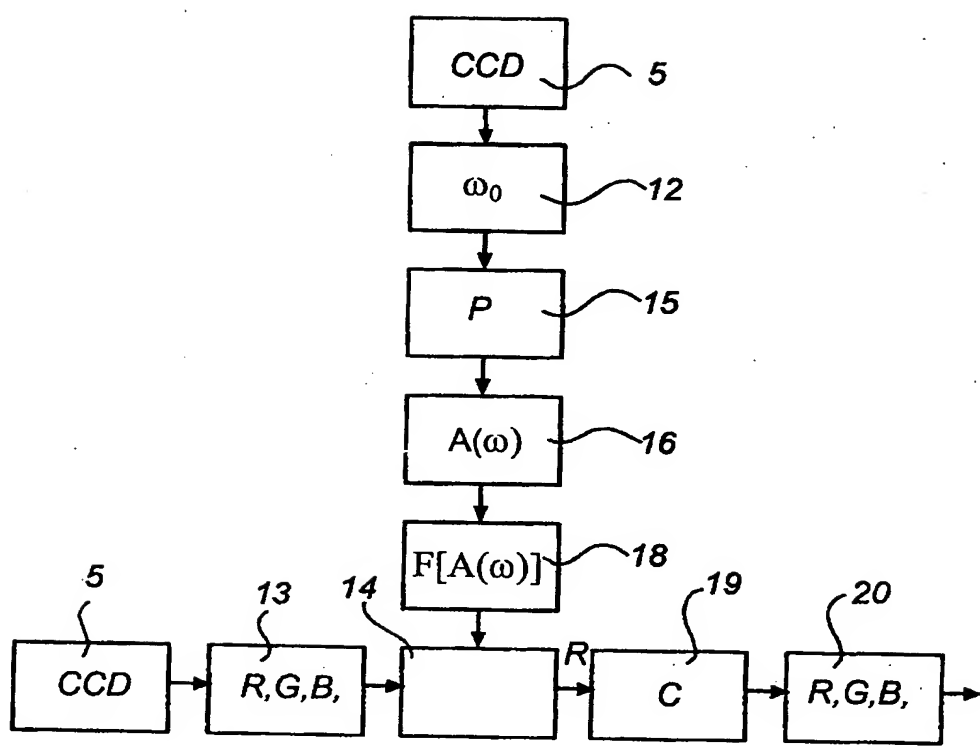


Fig. 2

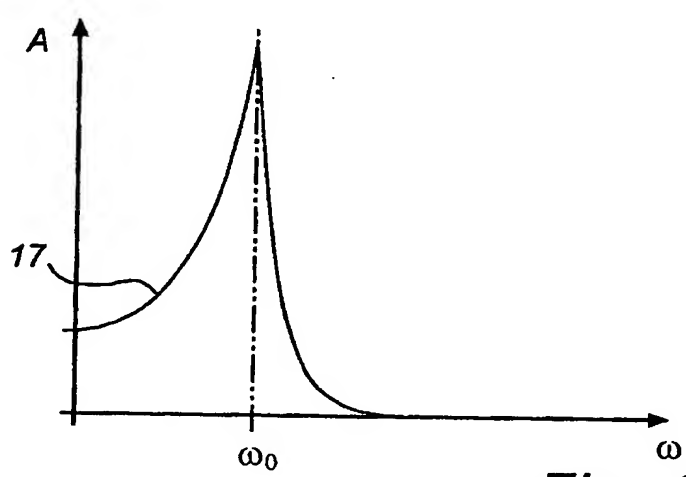


Fig. 3



This Page Blank (uspto)